

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н. КАРАЗІНА**

ВОРОНЕНКО ОЛЕНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.379-008.64-06:616.12-008.46-085.817]-036(043.3)

**ПРОГНОСТИЧНИЙ ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА
ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОСТІЙНОГО
ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА**

14.01.02 — внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, доцент
Бринза Марія Сергіївна
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна МОН України,
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини і фізичної реабілітації.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Опарін Олексій Анатолійович
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри терапії, ревматології та
клінічної фармакології;

доктор медичних наук, професор
Риндіна Наталія Геннадіївна
Харківський національний медичний
Університет МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої
медицини № 2, клінічної імунології та
алергології ім. академіка Л. Т. Малої.

Захист відбудеться «13» травня 2021 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитися у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «13» квітня 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Тетяна ЛЯДОВА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На даний час у світі на цукровий діабет (ЦД) страждає 8,3 % осіб (що складає 463 млн.). За прогнозами експертів, вже до 2030 р. чисельність пацієнтів значно зросте та становитиме 9,2 % (578 млн.) з подальшим поступовим збільшенням у 2045 р. до 9,6 % (700 млн.) (Williams R. et al., 2019). Епідемія ЦД захлеснула і нашу країну. Протягом 2008–2012 рр. відбувалося значне зростання поширеності цього захворювання з 1138120 до 1311335 випадків, відповідно (ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2019). Окрім гіперглікемії, характерної для кожного типу ЦД, є ще одна однакова властивість, яка поєднує усі форми захворювання: незалежно від типу, ЦД являє собою проблему глобального рівня, котра перетворюється у важкий тягар як для хворого, так і для суспільства в цілому та економіки будь-якої країни світу, незалежно від рівня її розвитку та доходів населення. Цей факт підтверджують епідеміологічні дані, що наведені у 9-й редакції Атласу Діабету Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF Diabetes atlas, 2019).

Протягом останнього десятиріччя переконливо доведено, що ЦД є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних ускладнень (Bell D.S. et al., 2019). Нині, на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу у 50,0 % пацієнтів діагностують пошкодження коронарних артерій, 20,0 % пацієнтів мають ретинопатію, ще 20,0 % – мікроальбумінурію (Bohne L. J. et al., 2019). ЦД 2-го типу є провідною причиною повної сліпоти, розвитку термінальних стадій ниркової недостатності, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, смерті від серцево-судинних захворювань (Welles C. et al., 2017). Тривала гіперглікемія асоційована з розвитком клінічно значущих ускладнень: серцево-судинних захворювань і патології нирок (Forbes J. M. et al., 2018). Крім цього, ЦД асоційований з розвитком різноманітних порушень серцевого ритму (American Diabetes Association, 2019). Порушення серцевого ритму на тлі ЦД може клінічно проявлятися швидкими (тахікардія), повільними (брадикардія) або нерегулярними скороченнями серця (Roberts-Thomson K. C. et al., 2017). Незважаючи на те, що переважна більшість аритмій не є тяжкою, тривалі епізоди порушення серцевого ритму збільшують ймовірність розвитку інсульту, серцевої недостатності, зупинки серця (Nattel S. et al., 2016; Guasch E. et al., 2017).

Надійний спосіб лікування брадіаритмій – електрокардіостимуляція – є загальновизнаним та успішним методом лікування важких аритмій, та ефективною процедурою при відновленні атріовентрикулярної (АВ), між- і внутрішньошлуночкової синхронності, в поліпшенні функції лівого шлуночка (ЛШ), в зниженні функціональної мітральної регургітації і в зворотному ремоделюванні ЛШ. Електрокардіостимуляція все частіше використовується у багатьох пацієнтів з високими функціональними класами (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) і сприяє поверненню до активного життя і збільшенню виживання (Sun H. et al., 2015). Але, проведення постійної стимуляції не знімає потреби в медикаментозному супроводі пацієнтів з ХСН, а наявність супутньої патології у вигляді ЦД 2-го типу тільки ускладнює задачу.

Сучасна фармакотерапія ЦД спрямована на корекцію гіперглікемії, підтримання її рівня в нормативних межах і запобігання розвитку ускладнень

(Kahn S. E. et al., 2018). Оскільки патогенетичні механізми кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів на ЦД ще остаточно не вивчені, точно оцінити вплив гіпоглікемічних засобів на перебіг ХСН досить важко. Доведено, що простого контролю за рівнем глікемії недостатньо для попередження кардіоваскулярної патології (Duckworth W. et al., 2019; Group A.C. et al., 2018).

Незважаючи на актуальність даної проблеми, існує велика кількість невизначених питань стосовно ефективності медикаментозного лікування пацієнтів на ХСН і ЦД 2-го типу після імплантації постійного електрокардіостимулятора (ЕКС), що і обумовило дане наукове дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Терапевтичний супровід пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами і кардіоресинхронізуючими пристроями» (номер державної реєстрації 0115U005080).

Мета дослідження: визначити та клінічно обґрунтувати особливості і прогностичні можливості впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Завдання дослідження:

1. Провести системний аналіз та узагальнення сучасного світового досвіду щодо проблематики перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.

2. Встановити та проаналізувати клінічні, лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.

3. Визначити і прогностично підтвердити предиктори виникнення та розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.

4. На підставі результатів клініко-лабораторного та інструментального аналізу з'ясувати клінічну та терапевтичну ефективність імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу.

5. Провести кореляційний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі цукрового діабету після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

6. З'ясувати і провести прогностичну оцінку предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора із розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у хворих із хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету.

Об'єкт дослідження: хронічна серцева недостатність на тлі цукрового діабету.

Предмет дослідження: медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та інструментальні показники хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу до та після імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Методи дослідження: системного аналізу та узагальнення, проспективно-ретроспективні, клініко-параклінічні, медико-епідеміологічні, математичного моделювання та прогнозування, медико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення впливу ЦД 2-го типу на перебіг та прогнозування ХСН у пацієнтів після імплантації постійного ЕКС.

Встановлено, що імплантація постійного ЕКС сприяє нормалізації основних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників, стану серцевого м'язу у пацієнтів на ХСН, як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього: через 12 місяців після імплантації відбувається вірогідне зростання фракції викиду (ФВ) ЛШ, зниження кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-сistolічного розміру (КСР) та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (КДО ЛШ) у динаміці спостереження, але наявність метаболічної патології асоціюється з менш значною динамікою ФВ ЛШ.

Виявлено, що хоча ефективність ЕКС не залежить від типу СН (серцева недостатність зі збереженою/проміжною/зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ, СНпроміжФВ, СНзбережФВ)), наявність СНпроміжФВ у осіб із супутнім ЦД 2-го типу асоційована з тенденцією до відсутності відповіді на імплантацію ЕКС порівняно з ізольованим перебігом ХСН.

Визначено, що супутня артеріальна гіпертензія (АГ) чинить несприятливий вплив на перебіг ХСН: за наявності супутньої АГ високих градацій, підвищеного систолічного артеріального тиску (САТ), зростає частота госпіталізації в ургентному порядку.

Встановлено, що у пацієнтів на ХСН та ЦД 2-го типу рівень глікемії натщесерце чинить значний вплив на КДО ЛШ до імплантації ЕКС, кінцево-сistolічного об'єму ЛШ (КСО ЛШ) після імплантації ЕКС., також як проведення гіпоглікемічної терапії.

Отримано нові наукові дані про достовірні предиктори відповіді на імплантацію ЕКС у всіх обстежених пацієнтів є тип АВ-блокади, ішемічна хвороба серця (ІХС) та стадія АГ, фронтальний та горизонтальний кути α , кількісна та якісна характеристика ФВ ЛШ, КДО ЛШ. Встановлено, що вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС в осіб із супутнім ЦД 2-го типу залежить від індексу маси тіла (ІМТ), прийому гіпоглікемічних препаратів, ФВ ЛШ у відсотковому та якісному вираженні; тоді як ефективність імплантації ЕКС при ізольованому перебігу ХСН не залежить від рівня глікемії натщесерце та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Встановлені додаткові критерії для відбору пацієнтів та завчасне виявлення відповідачів на стимуляцію. Неефективність імплантації ЕКС у пацієнтів на ХСН з ЦД 2-го типу вірогідно асоціюється зі зростанням рівня глікемії натщесерце: збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л достовірно знижує результативність ЕКС у 2 рази. Розроблена формула для прогнозу відповіді пацієнтів з ХСН на ЕКС.

Визначено, що медикаментозна терапія, яку отримують пацієнти у перед- та постопераційний період чинить значний вплив на ефективність імплантації ЕКС: вона вірогідно зростає за умов постійного прийому β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) та конкретного гіпоглікемічного засобу (дапагліфлозину), тоді як прийом антиаритмічних засобів, навпаки, зменшує її. Гарна відповідь на імплантацію ЕКС дозволяє не тільки поліпшити самопочуття

пацієнтів, підвищити показник КДО ЛШ, а також зменшити необхідність призначення діуретиків, антиаритміків, скоротити добові дози сечогінних.

Практична значимість отриманих результатів. Розроблено комплексний підхід до виявлення предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного ЕКС у пацієнтів на ХСН в залежності від наявності ЦД 2-го типу. Отримані результати обґрунтовують необхідність обстеження пацієнтів з ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу в аспекті визначення показників глюкози крові натщесерце та глікозильованого гемоглобіну, проведення ультразвукового дослідження серця з метою ранньої персоніфікованої діагностики субклінічного ураження серця, проведення електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження.

Розроблено формулу з метою визначення відповідників на імплантацію ЕКС, у яку увійшли наступні показники: постінфарктний кардіосклероз, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів.

Урахування даних, отриманих у дослідженні, дозволить оптимізувати діагностично-лікувальну тактику ведення пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного ЕКС в залежності від наявності ЦД 2-го типу, надасть можливість лікарям розробити персоніфіковані стратегічні підходи з метою відбору пацієнтів перед імплантацією ЕКС, що призведе до зменшення кардіоваскулярного ризику.

Результати роботи впроваджено у науково-дослідний процес Інституту медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва, практичну діяльність терапевтичного відділення Спеціалізованої медико-санітарної частини №13, амбулаторії № 1 Комунальному неприбутковому підприємстві «Міська поліклініка № 24» Харківської міської ради. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, до кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

Особистий внесок дисертанта. Автором самостійно проведено аналітичний огляд джерел науково-медичної та методологічної інформації за темою роботи, сформульована основна робоча гіпотеза, мета та завдання дослідження, сформовано основну методологію роботи, визначено та реалізовано основні методи дослідження, написані усі розділи дисертації. Дисертантом особисто проведено набір матеріалу, його аналітичну обробку, реалізовано усі клінічні дослідження. Здобувачем розроблено карти обстеження пацієнтів, заповнено первинну медичну документацію особисто.

Автором особисто створені комп'ютерні бази даних досліджених, проведено системний аналіз і наукову інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано висновки і запроваджено рекомендації для впровадження в клінічну практику отриманих результатів дослідження. Особисто оформлені результати дослідження та сформульовані основні положення дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації представлено на науково-практичній конференції студентів, молодих вчених та лікарів «Kharkiv international annual scientific meeting» (Харків, 30–31 травня 2019 р.), міжнародній конференції «International Scientific Interdisciplinary

Conference» (Харків, 9 жовтня 2020 р.), XVII міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», що присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (26–27 березня 2020 р.), XXI національному конгресі кардіологів України Інституту Кардіології імені М. Д. Стражеска (Київ, 22–25 вересня 2020 р.).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 1 одноосібно), 1 – у журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 4 тези у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 204 сторінках машинописного набору та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел містить 302 найменувань, з них 34 — кирилицею і 268 — латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 203 пацієнта з ХСН (115 чоловіків та 87 жінок у віці від 49 до 89 років), з них 102 пацієнта на ХСН та ЦД 2-го типу (основна група) та 101 пацієнт з ізольованим перебігом ХСН (контрольна група), які перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань Державної Установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та мали обґрунтовані показання до імплантації постійного електрокардіостимулятора/штучного водія ритму серця.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізовано кількість пацієнтів на ХСН через 12 місяців після імплантації ЕКС. Процедуру вважали вдалою, якщо після закінчення 12-місячного спостереження показник КДО ЛШ зменшувався на 15,0 %; таких пацієнтів відносили до когорти «відповідників»; якщо зазначений параметр не зазнавав необхідного регресу, тоді пацієнтів відносили до когорти «невідповідників». В основній групі ($n = 102$) не відповіли на оперативне втручання 22 (21,6 %) особи, у контрольній групі ($n = 101$) – 24 (23,8 %) пацієнти, але виявлена різниця не була статистично вірогідною ($\chi^2 = 0,139$; $p = 0,709$). Було зроблено порівняння фізикальних параметрів між основною та контрольними групами. Це дозволило зафіксувати, що середні значення САТ у когорті пацієнтів-відповідників основної групи достовірно ($p = 0,005$) перевищували аналогічний показник у відповідників контрольної групи: $151,8 \pm 18,8$ мм рт. ст. проти $142,5 \pm 19,2$ мм рт. ст. Рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) серед відповідників обох груп вірогідно не відрізнявся ($p = 0,456$).

Також встановлено, що при зростанні ІМТ підвищується кількість пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, які не відповіли на імплантацію ЕКС. Слід

підкреслити, що серед пацієнтів із ожирінням 2-го ступеня, в яких проведення оперативного втручання не дозволило досягти бажаної КДО ЛШ, вірогідно ($p < 0,05$) переважали пацієнти із коморбідною метаболічною патологією.

Крім цього, слід відзначити, що 65,8 % пацієнтів основної групи, які мали нормальні значення ІМТ, відповіли на імплантацію ЕКС; серед осіб з надлишковою масою тіла до числа невідповідників увійшло 7 пацієнтів (19,4 %). Серед пацієнтів з ожирінням I-го та II-го ступеня не відповіли на встановлення ЕКС 8,3 % та 6,3 % відповідно.

У контрольній групі не відповіли на лікування 17,1 % та 27,5 % пацієнтів з нормальною та підвищеною масою тіла. Ожиріння I-го та II-го ступенів, відповідно в 12,5 % та 12,5 %, визначалося серед пацієнтів, які не відповіли на ЕКС.

Проведений аналіз змін параметрів ЕхоКГ у динаміці спостереження залежно від ефективності ЕКС виявив наступні особливості. В основній групі ФВ ЛШ вірогідно зросла в когорті осіб, що відповіли на імплантацію ЕКС ($p < 0,001$). У контрольній групі в когорті відповідників також зафіксували вірогідне зростання ФВ ЛШ порівняно з невідповідниками ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Основні показники ЕхоКГ в динаміці лікування

Показник	До лікування			Після лікування			p ₃	p ₄
	1 група (n = 102)	2 група (n = 101)	p ₁	1 група (n = 102)	2 група (n = 101)	p ₂		
ФВ, %	47,62 ± 8,02	47,60 ± 7,57	0,961	53,50 ± 10,42	56,65 ± 8,21	0,385	< 0,001	< 0,001
КСР, см	4,27 ± 0,89	3,99 ± 0,84	< 0,001	3,78 ± 0,72	3,53 ± 0,73	< 0,001	< 0,001	< 0,001
КДР, см	5,65 ± 1,11	5,28 ± 1,04	< 0,001	4,97 ± 0,89	4,63 ± 0,84	< 0,001	< 0,001	< 0,001
КДО, см ³	165,25 ± 77,47	138,5 ± 65,06	< 0,001	122,02 ± 50,50	102,70 ± 43,17	< 0,001	< 0,001	< 0,001
КСО, см ³	87,17 ± 43,76	66,57 ± 56,95	< 0,001	64,76 ± 31,20	75,59 ± 59,84	0,317	< 0,001	0,668

Примітки: p₁ – вірогідність різниці між 1 та 2 групами до лікування; p₂ – між 1 та 2 групами після лікування; p₃ – в 1 групі до та після лікування; p₄ – в 2 групі до та після лікування.

Порівняння показників ЕхоКГ серед пацієнтів-відповідників основної та контрольної груп дозволило виявити наступні закономірності. Так, ФВ ЛШ у відповідників із супутнім ЦД 2-го типу була невірогідно менше ФВ ЛШ порівняно з пацієнтами контрольної групи, що відповіли на імплантацію ЕКС ($p = 0,726$). При цьому, середні значення КДО ЛШ та КСО ЛШ в осіб основної групи достовірно ($p \leq 0,001$) перевищували зазначені параметри у пацієнтів із моноперемією ХСН.

Аналіз параметрів ЕхоКГ у когортах осіб, що не відповіли на імплантацію ЕКС, не виявив вірогідних розбіжностей у значеннях ФВ ЛШ ($p = 0,537$). КСО ЛШ у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу вірогідно перевищував зазначений показник в учасників з моноперемією ХСН ($p = 0,02$). Зберігалась тенденція щодо превалювання середніх значень КДО ЛШ у осіб основної групи: середні значення цього показника у пацієнтів на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу недостовірно перевищували зазначений параметр у пацієнтів із моноперемією ХСН ($p = 0,048$).

Враховуючи провідну роль ФВ ЛШ в оцінці функціонального стану серцевого м'язу, додатково були проаналізовані зміни цього показника залежно

від антропометричних показників, а саме — ІМТ.

Так, у пацієнтів-відповідників основної групи ФВ ЛШ після імплантації ЕКС достовірно переважала відповідну до імплантації: $54,12 \pm 14,88$ % та $49,24 \pm 9,39$ % ($p < 0,001$). Подібна динаміка була визначена й серед пацієнтів із надмірною масою тіла: відповідно $56,58 \pm 8,96$ % та $49,17 \pm 8,86$ %, $p < 0,001$. У пацієнтів із ожирінням I-го ст. відповідні значення ФВ ЛШ також переважали в динаміці спостереження, ніж до лікування: відповідно $57,54 \pm 8,90$ % та $49,81 \pm 8,55$ %; $p = 0,003$. ФВ ЛШ після лікування у пацієнтів-відповідачів основної групи також була достовірно ($p = 0,001$) більша, ніж до лікування: відповідно $53,73 \pm 6,27$ % та $45,86 \pm 5,75$ % (рис. 1).

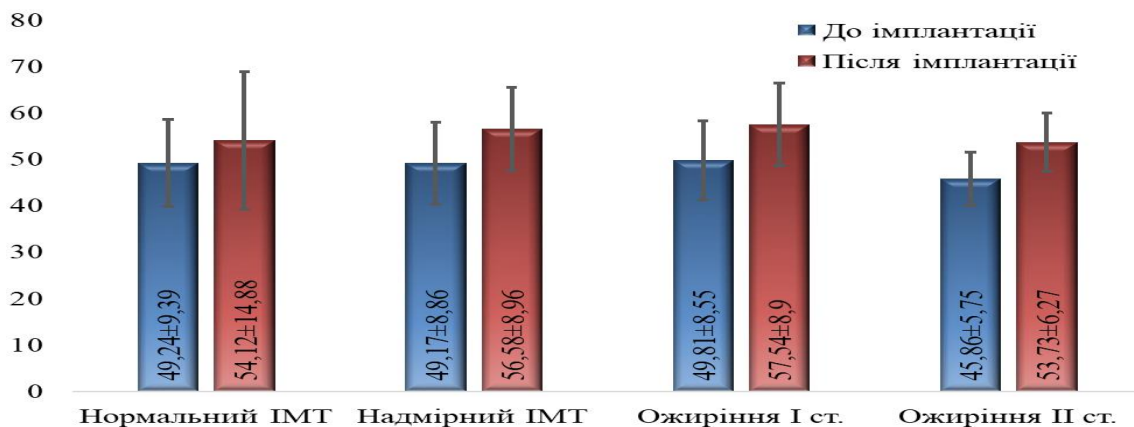


Рис. 1. Зміна ФВ ЛШ у динаміці спостереження у пацієнтів основної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС, залежно від значень ІМТ.

Достовірне ($p < 0,001$) збільшення ФВ ЛШ було зареєстровано в динаміці лікування у пацієнтів-відповідачів групи контролю з нормальною масою тіла з $48,79 \pm 6,56$ % до $56,94 \pm 7,83$ %. Майже однаковий приріст ФВ ЛШ було визначено у пацієнтів із надмірною масою тіла в групі контролю: відповідно $50,75 \pm 5,72$ % та $58,83 \pm 7,14$ % ($p < 0,001$). Найвище збільшення ФВ ЛШ було отримано серед пацієнтів-відповідників із групи контролю з ожирінням I-го ст.: відповідно $46,66 \pm 8,57$ % та $55,33 \pm 9,68$ % ($p = 0,027$). Також, достовірне ($p = 0,012$) збільшення ФВ ЛШ було визначене у пацієнтів-відповідачів даної групи із ожирінням II ст. (відповідно $48,37 \pm 8,24$ % та $56,37 \pm 9,79$ %) (рис. 2).

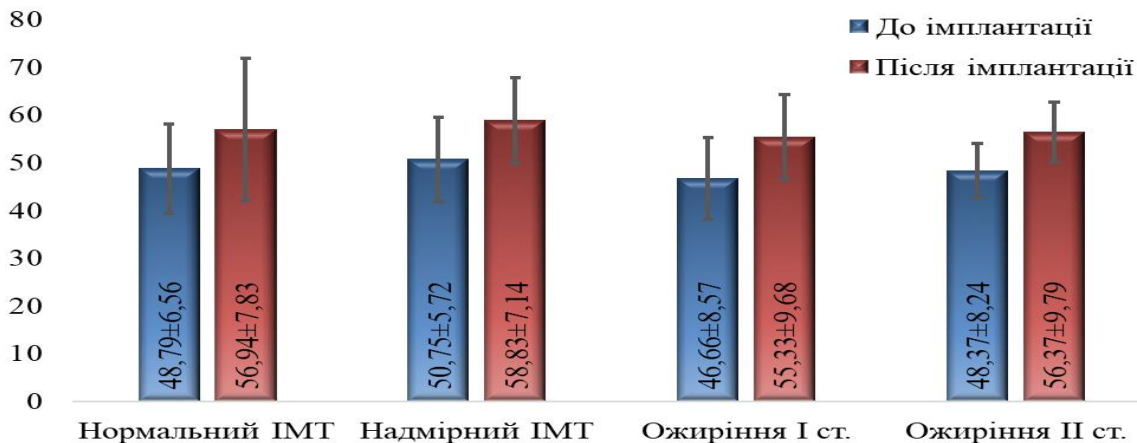


Рис. 2. Зміна ФВ ЛШ у динаміці спостереження у пацієнтів контрольної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС, залежно від значень ІМТ.

При кореляційному аналізі відзначено вірогідний зв'язок між зростанням ІМТ та рівнем ФВ ЛШ як до ЕКС, так і після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,273$, $p = 0,006$ та $Rho = 0,272$, $p = 0,006$). Це підтверджує наявність феномену ХСН у пацієнтів із надмірною масою тіла, зокрема щодо протективного ефекту та більшої толерантності таких пацієнтів до СН.

При аналізі зафіксована достовірна зворотна кореляція між частотою відповіді на імплантацію ЕКС та ІМТ обстежених пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу ($Rho = -0,381$, $p < 0,001$), що свідчить про зростання ІМТ серед пацієнтів-невідповідників.

У дослідженні взяли участь пацієнти із СНзнижФВ, СНзбережФВ, СНпроміжФВ, тому ми проаналізували ефективність ЕКС залежно від типу СН. Незважаючи на відносне переважання пацієнтів із СНзнижФВ та СНпроміжФВ у когорті тих, що відповіли на імплантацію ЕКС у основній групі (відповідно, 12,5 % та 32,5 %) порівняно з контрольною (11,7 % та 26,0 % відповідно), зазначена різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Також, не було вірогідних ($p > 0,05$) відмінностей серед пацієнтів-відповідників із СНзбережФВ.

Зовсім інша картина спостерігалася в когорті невідповідників. У контрольній групі кількість пацієнтів із СНзнижФВ, що не відповіли на ЕКС, значно перевищувала зазначений показник в основній групі ($p < 0,05$).

Протилежна ситуація мала місце серед пацієнтів на СНпроміжФВ: число невідповідників із ХСН та ЦД 2-го типу достовірно перевищувало кількість осіб з ХСН, котрі не відповіли на імплантацію ЕКС ($p < 0,05$).

ФВ ЛШ у відсотковому вираженні достовірно зворотно корелювала із відповіддю на імплантацію ЕКС ($Rho = -0,352$; $p < 0,001$). За якісною характеристикою ФВ ЛШ (СНзнижФВ, СНпроміжФВ, СНзбережФВ) також відзначена достовірна зворотна кореляційна залежність із результативністю ЕКС ($Rho = -0,288$; $p = 0,003$). Ці дані можна трактувати як наявність більшої вірогідності відповіді на імплантацію ЕКС у осіб із низькою ФВ ЛШ.

Зворотній зв'язок зафіксований між застосуванням гіпоглікемічної терапії із кількістю пацієнтів, що відповіли на імплантацію ЕКС ($Rho = -0,247$; $p = 0,012$), тобто, чим частіше використовували фармакотерапевтичні засоби для нормалізування рівня глікемії, тим вірогідніше можна очікувати досягнення цільного значення КДО ЛШ.

Зростання ФК ХСН супроводжувалось зі зменшенням ФВ ЛШ до та після стимуляції (відповідно, $Rho = -0,187$, $p = 0,063$ та $Rho = -0,213$, $p = 0,033$). Значення КДО ЛШ після ЕКС знаходились у достовірній прямій залежності із ФК ХСН ($Rho = 0,209$; $p = 0,037$). Зафіксована очікувана зворотна кореляція між ЧСС після ЕКС та QT до стимуляції ($Rho = -0,287$, $p = 0,004$), що свідчить про позитивний вплив імплантації ЕКС.

У контрольній групі зафіксований вірогідний зв'язок між відповіддю на імплантацію ЕКС та віком пацієнтів ($Rho = 0,339$; $p = 0,001$), ІМТ ($Rho = 0,500$, $p < 0,001$), ФВ ЛШ у процентному відношенні ($Rho = -0,366$; $p < 0,001$) та ФВ ЛШ у якісному виразі ($Rho = -0,393$; $p < 0,001$). Отримані дані свідчать, що меншу ефективність імплантації ЕКС слід очікувати у пацієнтів старшого віку.

Було отримано вірогідні дані щодо підвищення глікемії у когорті пацієнтів-невідповідників із супутнім ЦД 2-го типу. Рівень глікемії натщесерце

у відповідників достовірно перевищував такий серед невідповідників основної групи, тоді як концентрація HbA_{1c} у невідповідників дещо перевищував зазначений показник порівняно з відповідниками, але не мав вірогідної різниці.

Серед пацієнтів контрольної групи відзначили іншу картину: вміст глікемії в когорті невідповідників достовірно не відрізнявся від рівня глікемії у відповідників цієї групи. Але, при порівнянні концентрації глюкози натщесерце між групами, зафіксований вірогідно вищий рівень серед невідповідників із супутнім ЦД 2-го типу порівняно з ізольованим перебігом ХСН ($p < 0,001$). Показники глюкози та HbA_{1c} достовірно не відрізнялися в когортах пацієнтів, відповілих та невідповілих на імплантацію ЕКС, в межах однієї групи.

Міжгрупове порівняння зазначених параметрів підкреслило закономірний висновок щодо більш високих концентрацій глікемії натщесерце та HbA_{1c} у пацієнтів на ХСН та ЦД 2-го типу порівняно з моноперебігом ХСН ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи більш детально проаналізовані зв'язки між компенсацією вуглеводного обміну та ефективністю імплантації ЕКС. Завдяки проведеним розрахункам, встановлено, що відсутність відповіді на стимуляцію вірогідно ($p < 0,001$) асоціюється зі зростанням рівню глікемії натщесерце на 1,048 [95,0 % ДІ 0,530–1,566] ммоль/л (табл. 2).

Таблиця 2

Асоціація між рівнем глікемії натщесерце та відповіддю на імплантацію ЕКС у пацієнтів основної групи

Показник	Нестандартизовані коефіцієнти		t-критерій	p	95,0% ДІ для В	
	В	m			Нижня межа	Верхня межа
Константа	6,424	0,121	52,986	< 0,001	6,183	6,665
Невідповідачі	1,048	0,261	4,015	< 0,001	0,530	1,566

Крім зазначеного прямого зв'язку, констатована наступна асоціація: за умов збільшення рівня глюкози у сироватці крові на 1 ммоль/л вірогідність відсутності відповіді на імплантацію ЕКС вірогідно ($p < 0,001$) зростає щонайменше у 2 рази (ВШ = 2,224 [95,0 % ДІ 1,423; 3,478] (табл. 3).

Таблиця 3

Залежність між рівнем глікемії та вірогідністю відповіді на імплантацію ЕКС у пацієнтів основної групи

Показники	Бета	m	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Глюкоза, ммоль/л	0,800	0,228	< 0,001	2,224	1,423	3,478
Константа	-6,839	1,663	< 0,001	0,001		

Зазначений факт переконливо підтверджує необхідність корекції вуглеводного обміну у пацієнтів із ХСН та коморбідним ЦД 2-го типу перед проведенням імплантації ЕКС з метою підвищення вірогідності клініко-інструментальної ефективності оперативного втручання.

Незважаючи на відсутність супутнього ЦД 2-го типу, проаналізовано

вплив вуглеводного обміну на досліджувані показники. Підтверджений прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії натщесерце до ЕКС та ФК ХСН ($Rho = 0,199$; $p = 0,047$), вміст глюкози у сироватці крові після ЕКС вірогідно впливав на САТ ($Rho = -0,246$; $p = 0,013$) та менш вірогідно – на рівень ДАТ ($Rho = -0,172$; $p = 0,085$).

Рівень HbA1c достовірно зворотно корелював зі значенням фронтального кута α ($Rho = -0,219$; $p = 0,044$); прямий вірогідний зв'язок відзначений між HbA1c та частотою призначення ІАПФ ($Rho = 0,209$; $p = 0,036$).

Подібно до основної групи, визначено вплив досліджуваних показників на результативність ЕКС. Ефективність імплантації ЕКС при моноперебігу ХСН не залежала від рівня глікемії натщесерце: вміст глюкози у сироватці крові в когорті невідповідників істотно не впливав на результативність оперативного втручання (ВШ = $-0,030$ [95,0 % ДІ $-0,168$; $0,108$]; $p = 0,669$). Підтверджена відсутність впливу HbA1c на ефективність імплантації ЕКС (ВШ = $-0,007$ [95,0 % ДІ $-0,127$; $0,112$]; $p = 0,904$).

Через 12 місяців після імплантації ЕКС не тільки проведено аналіз фармакотерапії, а й зіставлено ефективність оперативного втручання з прихильністю пацієнтів до призначеної медикаментозної терапії. Пацієнти продовжували приймати ІАПФ, БРА, антиаритмічні засоби, діуретики, статини, антиагреганти/антикоагулянти. Більш значні зміни зафіксували в осіб, які відповіли на встановлення ЕКС підвищенням показника КДО ЛШ на 15 % ($n = 157$). Ці пацієнти виказували значну прихильність до лікування через спрощення схеми медикаментозного супроводу у вигляді застосування фіксованих комбінацій ІАПФ/БРА з діуретиком.

Встановлено, що до проведення оперативного втручання учасники-відповідники із супутнім ЦД 2-го типу майже в 1,5 рази частіше отримували β -блокатори ($\chi^2 = 6,928$; $p = 0,008$), в 2 рази – діуретики ($\chi^2 = 14,231$; $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами з групи контролю.

В основній групі значна кількість пацієнтів-відповідників після імплантації ЕКС отримували β -адреноблокатори (58,8 %) порівняно з контролем (31,2 %; $\chi^2 = 12,049$; $p < 0,001$). У когорті відповідників з групи поєднаного перебігу ХСН з ЦД 2-го типу зафіксували більш частий прийом антикоагулянтів ($\chi^2 = 5,738$; $p = 0,017$) та діуретиків ($\chi^2 = 6,148$; $p = 0,013$) порівняно з учасниками-відповідниками з ізольованою ХСН.

У той же час, представники основної та контрольної групи, які відповіли на імплантацію ЕКС, з однаковою частотою приймали ІАПФ ($\chi^2 = 0,852$; $p = 0,356$), сартани ($\chi^2 = 2,001$; $p = 0,157$), антиаритміки ($\chi^2 = 0,302$; $p = 0,583$) та статини ($\chi^2 = 1,131$; $p = 0,288$). Крім цього, вдала імплантація ЕКС дозволила зменшити частоту прийому ІАПФ, БРА, антиаритміків та діуретиків у осіб із поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу.

Спочатку ми не відзначали вірогідних змін у ефективності ЕКС залежно від факту прийому гіпоглікемічних засобів, але, при детальному аналізі констатували зростання відповіді на імплантацію ЕКС серед пацієнтів, які отримували дапагліфлозин (інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру-2, SGLT2). Ми зафіксували тенденцію до значного зростання КДО ЛШ на тлі прийому дапагліфлозину порівняно з іншими цукрознижувачами.

Додатково було проаналізовані зв'язки між показниками ЕКГ та ЕхоКГ. Зафіксована пряма кореляція тривалості сегментів QT до та після імплантації ЕКС ($Rho = 0,296$; $p = 0,003$), що може свідчити про різний ступінь відповіді на стимуляцію залежно від вхідних параметрів у кожного пацієнта.

Показники горизонтального та фронтального кутів α достовірно корелювали між собою ($Rho = 0,577$; $p < 0,001$), відзначена вірогідна пряма кореляція між значеннями фронтального кута α та КДО ЛШ до та після імплантації ЕКС (відповідно, $Rho = 0,248$; $p = 0,012$ та $Rho = 0,266$; $p = 0,007$). Отримані дані підтверджують негативний вплив ремоделювання шлуночків, їх дилатації на зміну провідності серця та формування загального вектору реполяризації. Фронтальний кут α достовірно прямо корелював з КСО ЛШ до ЕКС ($Rho = 0,225$, $p = 0,023$). Горизонтальний показник кута α зворотно корелював із значенням ФВ ЛШ після ЕКС ($Rho = -0,188$; $p = 0,058$). Враховуючи прямий зв'язок між КДО ЛШ до та після ЕКС (відповідно, $Rho = 0,245$; $p = 0,013$ та $Rho = 0,236$; $p = 0,017$), можна припустити, що горизонтальна направленість серцевої реполяризації вірогідно пов'язана з діастолічною функцією серця. Був констатований достовірний зв'язок між горизонтальним кутом α та КСО ЛШ до ЕКС ($Rho = 0,223$; $p = 0,024$), а також тенденція до прямої кореляції з КСО ЛШ після ЕКС ($Rho = 0,222$; $p = 0,097$).

Відзначений прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії натщесерце до імплантації ЕКС та тривалістю сегменту QT до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,317$; $p = 0,002$ та $Rho = 0,200$; $p = 0,048$), що може свідчити про негативний патогенетичний вплив хронічної гіперглікемії на формування порушень провідності, ритму у пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу.

Тенденція до прямої кореляції зафіксована між рівнем глікемії натщесерце до ЕКС та КДО ЛШ до стимуляції ($Rho = 0,181$; $p = 0,069$); подібний зв'язок мав місце щодо КСО ЛШ після ЕКС ($Rho = 0,171$, $p = 0,085$). Вірогідне зростання маси міокарда ЛШ асоціювалось зі збільшенням глікемії натщесерце до ЕКС ($Rho = 0,346$; $p = 0,033$).

Після імплантації ЕКС рівень глюкози в плазмі крові достовірно прямо корелював із тривалістю QT до та після стимуляції (відповідно, $Rho = 0,260$; $p = 0,010$ та $Rho = 0,206$; $p = 0,042$). Мала місце тенденція до прямої кореляції глікемії натщесерце з КДО до ЕКС ($Rho = 0,186$; $p = 0,062$), КСО ЛШ після стимуляції ($Rho = 0,185$; $p = 0,063$).

У дослідженні було розраховано математичні моделі прогнозування відповіді на лікування, ґрунтуючись на блоках даних, зібраних під час діагностично-лікувального процесу обстежених пацієнтів. Встановлено, що жінки мали майже вдвічі вищі шанси не відповісти на імплантацію ЕКС, ніж чоловіки: ВШ = 1,935 [95,0 % ДІ 0,945–3,961]; $p = 0,071$. При цьому, наявність постінфарктного кардіосклерозу достовірно ($p < 0,001$) асоціювалася із вищим шансом на відсутність відповіді: ВШ = 14,237 [95,0 % ДІ 2,900–69,894].

При цьому, шанс відповісти на імплантацію ЕКС збільшувався зі зростанням стадії АГ. Так, пацієнти з I-ю стадією мали на 13,0 % вищі шанси до формування відповіді на встановлення ЕКС (показник не достовірний): (ВШ = 0,877 [95,0 % ДІ 0,303–2,542]). На межі достовірності був шанс відповіді на імплантацію ЕКС у пацієнтів з АГ II-ї стадії порівняно з пацієнтами без

гіпертензії: ВШ = 0,393 [95,0 % ДІ 0,139–1,106]; $p = ,077$. Порівняно з особами без АГ, АГ III-ї стадії асоціювалася з майже 80,0 % шансом розвитку відповіді на лікування: ВШ = 0,205 [95,0 % ДІ 0,041–1,025]; $p = 0,054$.

Після сукупної клініко-анамнестичної та інструментальної оцінки показників, математичний аналіз визначив наступні незалежні предиктори відповіді на імплантацію ЕКС: чоловіча стать, DDDR режим ЕКС, наявність АВ-блокади Мобітц II, відсутність стабільної стенокардії та постінфарктного кардіосклерозу – рис. 3.

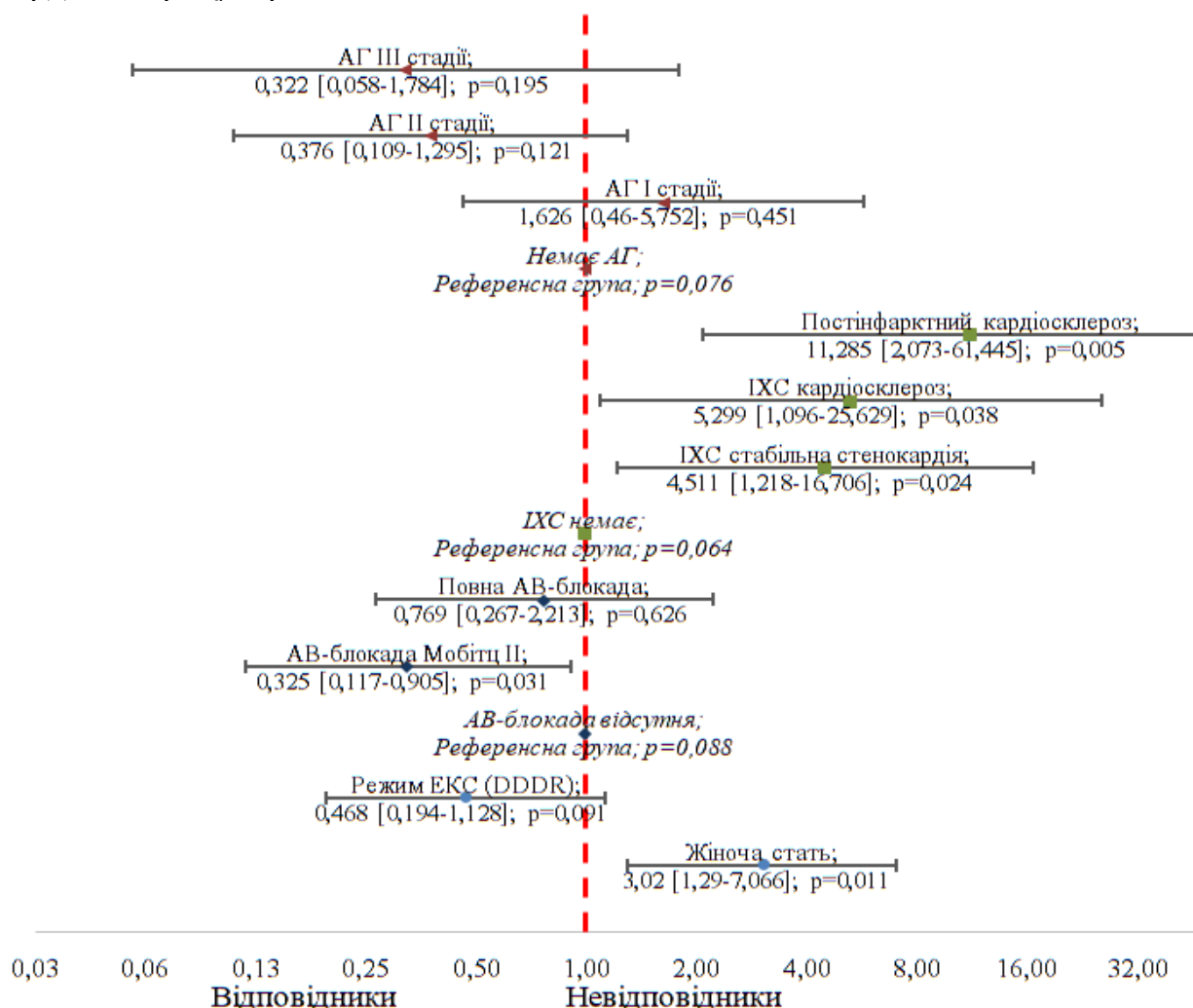


Рис. 3. Графічне зображення шансів відповіді на імплантацію ЕКС залежно від додаткових клініко-анамнестичних факторів, ВШ [95,0 % ДІ].

Так, жіноча стать достовірно ($p = 0,011$) асоціювалася з відсутністю відповіді: ВШ = 3,020 [95,0 % ДІ 1,290–7,066]. Майже на встановленому рівні достовірності визначився вплив режиму ЕКС, який визначив асоціацію режиму DDDR із розвитком відповіді на лікування: ВШ = 0,468 [95,0 % ДІ 0,194–1,128]; $p = 0,091$.

Порівняно із відсутністю АВ-блокади, пацієнти із АВ-блокадою Мобітц II мали достовірно вищі шанси відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,325 [95,0 % ДІ 0,117–0,905]; $p = 0,031$. Варто додати, що наявність повної АВ-блокади достовірно не впливала на результативність ЕКС, порівняно із відсутністю даного порушення провідності (ВШ = 0,769 [95,0 % ДІ 0,267–

2,213]; $p = 0,626$).

Аналізуючи клінічні форми ІХС, встановлено, що порівняно із пацієнтами без даної патології, наявність стабільної стенокардії достовірно збільшувала шанси не відповісти на імплантацію ЕКС: $ВШ = 4,11$ [1,218–16,706]; $p = 0,024$. Подібний, але більш сильний вплив, чинила наявність кардіосклерозу будь-якого генезу: $ВШ = 5,299$ [95,0 % ДІ 1,096–25,629]; $p = 0,038$. Досить вагомий незалежний вплив на відсутність відповіді на ЕКС чинив постінфарктний кардіосклероз: $ВШ = 11,285$ [2,073–61,445]; $p = 0,005$, тоді, як наявність АГ та її стадії не мали такої здатності. Варто зазначити, що чутливість та специфічність цієї моделі склали, відповідно 85,4 % та 17,4 %. Включення до аналізу додаткових змінних збільшило точність оцінки пацієнтів-невідповідників на імплантацію ЕКС.

Наступну модель сформували з урахуванням медикаментозної терапії, яку отримували пацієнти до імплантації ЕКС. Як й у попередніх моделях, до кінцевого результату включали лише найбільш достовірні показники, що визначали вірогідну асоціацію із зміною шансу відповіді на імплантацію ЕКС – рис. 4.

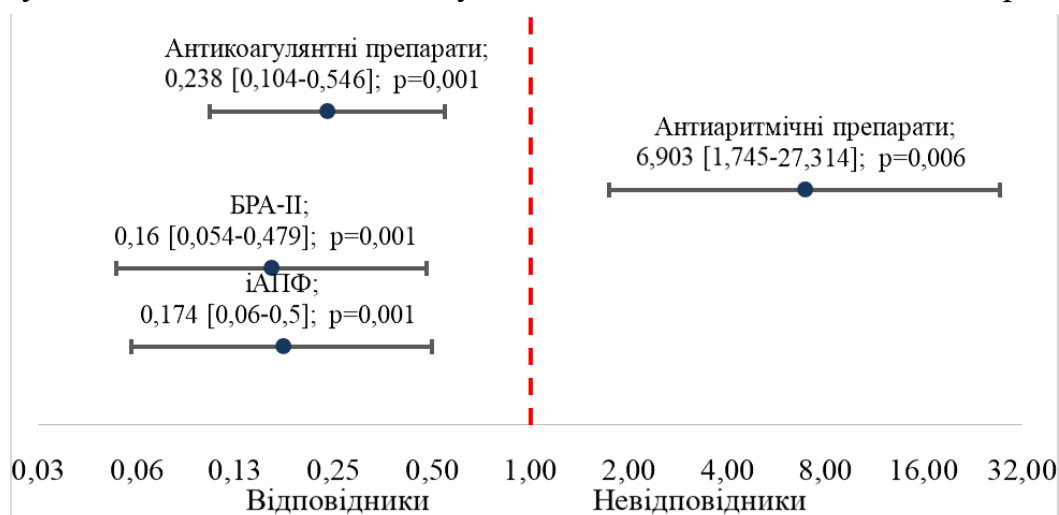


Рис. 4. Графічне зображення шансів відповіді на імплантацію ЕКС залежно від медикаментозного супроводу до операції, ВШ [95,0 % ДІ].

Встановлено, що наявність у схемі лікування ІАПФ та БРА достовірно асоціювалась зі збільшенням шансів відповісти на імплантацію ЕКС: відповідно, $ВШ = 0,174$ [95,0 % ДІ 0,060; 0,500] та $ВШ = 0,160$ [0,054; 0,479]; в обох випадках $p < 0,001$.

Неочікуваним став факт щодо можливої невдачі імплантації при прийомі антиаритміків: попередня терапія будь-яким антиаритмічним препаратом достовірно ($p = 0,006$) асоціювалась із 7-кратним збільшенням шансів відсутності відповіді на встановлення ЕКС: $ВШ = 6,903$ [95,0 % ДІ 1,745–27,314]. В той же час, антикоагулянтна терапія асоціювалась з майже 80,0 % збільшенням шансу відповісти на імплантацію ЕКС: $ВШ = 0,238$ [95,0 % ДІ 0,104–0,546]. Чутливість цього прогностичного комплексу складала 96,8 %, специфічність – 37,0 %. Висока чутливість позначає, що включений терапевтичний патерн є дуже характерним для пацієнтів, які відповіли на імплантацію ЕКС, але модель некоректно оцінює більшість

пацієнтів-невідповідників (специфічність 37,0 %). Спроба нівелювати зазначену некоректність третьої моделі здійснена за допомогою четвертого комплексу, в який не тільки сукупність фізикальних даних, показники ЕКГ, а також результати ЕхоКГ та особливості медикаментозної підтримки до проведення оперативного втручання – рис. 5.

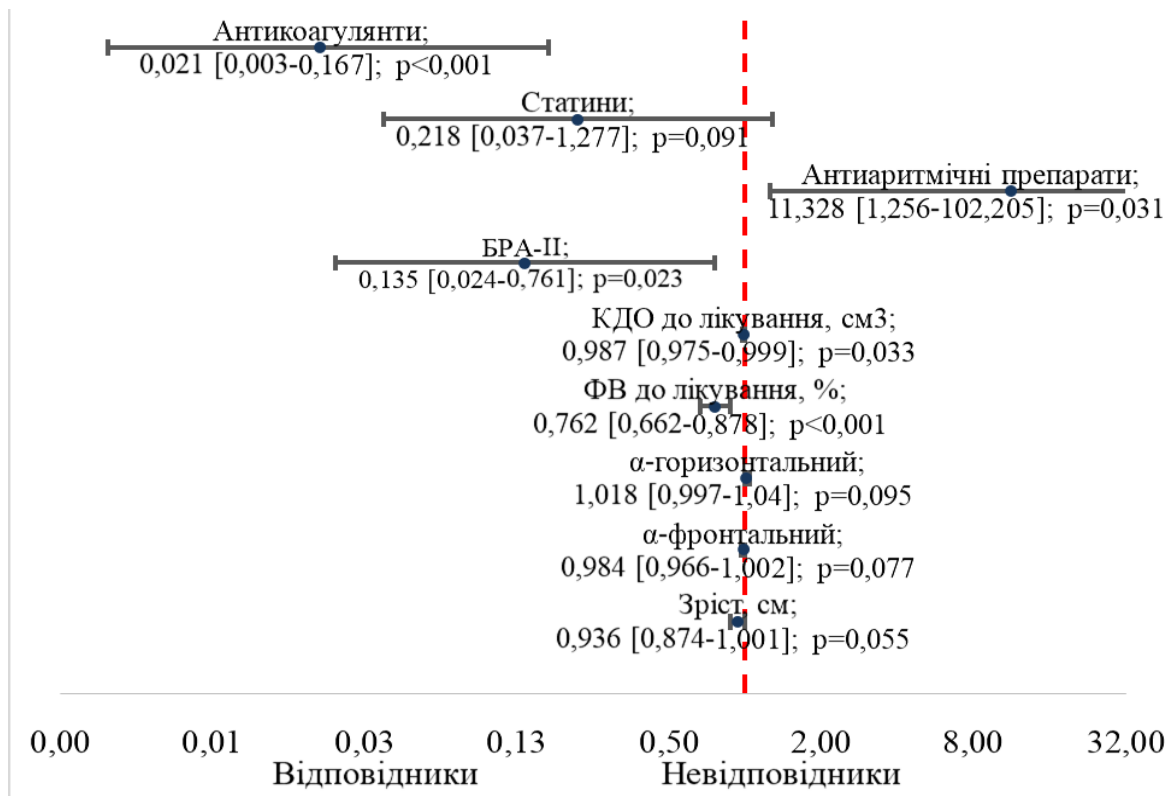


Рис. 5. Графічне зображення шансів відповісти на імплантацію ЕКС залежно від комплексу гендерно-антропометричних даних, показників ЕКГ, ЕхоКГ та медикаментозного супроводу до операції, ВШ [95,0 % ДІ].

Встановлено, що зріст обстежених пацієнтів асоціювався зі зростанням шансів відповісти на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,963 [95,0 % ДІ 0,874–1,001], тобто, при збільшенні росту на 1 см вірогідність позитивної відповіді на лікування підвищувалась на 3,7 %.

Цікавим є те, що позиція серця майже вірогідно впливає на ефективність оперативного втручання: так, збільшення кута α у фронтальній площині асоційовано зі збільшенням шансів відповісти на встановлення ЕКС на 2,6 % (ВШ = 0,984 [95,0 % ДІ 0,966–1,002]; $p = 0,077$). При цьому, збільшення кута α в горизонтальній площині асоціюється зі збільшенням шансу потрапити у когорту невідповідників на імплантацію ЕКС на 1,8 % (ВШ = 1,018 [95,0 % ДІ 0,997–1,040]; $p = 0,095$).

Зафіксований вірогідний зв'язок між показниками ФВ ЛШ та відповіддю на лікування (ВШ = 0,762 [95,0 % ДІ 0,662–0,878]; $p < 0,001$); дану залежність можна трактувати наступним чином: зростання ФВ ЛШ на 1,0 % достовірно асоціюється зі збільшенням шансів відповісти на імплантацію ЕКС майже на 25,0 %. На вірогідність результативної імплантації ЕКС також достовірно ($p = 0,033$) впливав показник КДО ЛШ (ВШ = 0,987 [95,0 % ДІ 0,975–0,999]).

Застосування БРА достовірно асоціювалось із досягненням відповіді на імплантацію ЕКС (ВШ = 0,135 [95,0 % ДІ 0,024–0,761]; $p = 0,023$). Варто додати, що попереднє застосування антиаритмічних препаратів в 11 разів збільшувало шанси не відповісти на оперативне втручання (ВШ = 11,328 [95,0 % ДІ 1,256–102,205]; $p = 0,031$). Навпаки, проведення статинотерапії до госпіталізації впевнено дозволяло очікувати гарної відповіді від встановлення ЕКС (ВШ = 0,218 [95,0 % ДІ 0,037–1,277]; $p = 0,091$). Найбільший вплив на ефективність ЕКС чинила антикоагулянтна терапія: призначення антикоагулянтів до оперативного втручання майже на 98,0 % збільшувало шанси відповісти на імплантацію ЕКС (ВШ = 0,021 [95,0 % ДІ 0,003–0,167]; $p < 0,001$). Оцінка комплексу даних продемонструвала високу чутливість методу (89,8 %) та достатню специфічність (52,2 %).

Оскільки пацієнти із моноперебігом ХСН не мали потреби у проведенні цукрознижуючої терапії, вплив пероральних гіпоглікемічних препаратів на вірогідність відповіді на імплантацію ЕКС оцінювали лише серед пацієнтів із супутнім перебігом ХСН та ЦД 2-го типу – табл. 4.

Таблиця 4

**Зв'язок досліджуваних показників на момент госпіталізації з
відповіддю на імплантацію ЕКС для усіх обстежених пацієнтів**

Показники	Бета	m	p	ВШ	95,0 % ДІ для ВШ	
					Нижня межа	Верхня межа
Постінфарктний кардіосклероз	2,023	0,553	$< 0,001$	7,560	2,558	22,338
СНзнижФВ			$< 0,001$	<i>Референсна група</i>		
СНпроміжФВ	0,498	0,582	0,392	1,646	0,526	5,145
СНзбережФВ	-3,346	0,862	$< 0,001$	0,035	0,007	0,191
β-блокатори	-1,362	0,475	0,004	0,256	0,101	0,650
Антикоагулянти	-3,069	0,705	$< 0,001$	0,046	0,012	0,185
Константа	2,042	0,849	0,016	7,709		

Таким чином, до фінального рівняння увійшли наступні показники: постінфарктний кардіосклероз, варіабельність ФВ ЛШ, призначення антикоагулянтів та β-блокаторів перед імплантацією ЕКС.

Наявність постінфарктного кардіосклерозу достовірно асоціювалася з відсутністю відповіді на імплантацію ЕКС (ВШ = 7,560 [95,0 % ДІ 2,558–22,338]; $p < 0,001$). ФК ХСН також чинив достовірний вплив. Варто зазначити, що СНпроміжФВ достовірно не впливала на шанс відповісти на імплантацію ЕКС порівняно зі СНзнижФВ (ВШ = 1,646 [95 % ДІ 0,526–5,145]; $p = 0,392$). При цьому, шанси пацієнтів зі СНзбережФВ відповісти на імплантацію ЕКС перевищували аналогічний показник пацієнтів на СНзнижФВ на 65,0 % (ВШ = 0,035 [95 % ДІ 0,007–0,191]; $p < 0,001$).

Поряд із цим, наявність β-блокаторів у складі комплексної медикаментозної терапії до оперативного втручання достовірно ($p = 0,004$) асоціювалася зі зростанням шансів відповісти на імплантацію ЕКС на 75,0 % (ВШ = 0,256 [95,0 % ДІ 0,101–0,650]). Призначення антикоагулянтної терапії

перед імплантацією ЕКС дозволяла збільшити шанси відповісти на оперативне втручання майже на 95,0 % (ВШ = 0,046 [95,0 % ДІ 0,012–0,185]; $p < 0,001$).

Таким чином, достовірним незалежним предиктором відсутності відповіді на імплантацію ЕКС є наявність постінфарктного кардіосклерозу, який в усіх побудованих моделях виявив суттєвий вплив на шуканий показник. Іншим предиктором нерезультативності оперативного втручання є жіноча стать: цей показник достовірно асоціювалася зі зниженням шансу відповісти на імплантацію ЕКС. Позитивну асоціацію між відповіддю на лікування зафіксовано з режимом роботи імплантованого ЕКС, а саме — DDDR.

Серед клініко-анамнестичних показників предикторами відповіді на імплантацію визнані: тип АВ-блокади, ІХС та стадія АГ. Серед електрокардіографічних даних діагностичний інтерес представляють фронтальний та горизонтальний кути α , кількісна та якісна характеристика ФВ ЛШ, КДО ЛШ.

Результативність імплантації ЕКС визначають також особливості медикаментозного супроводу у передопераційний період: прийом β -блокаторів, антикоагулянтних засобів, ІАПФ, БРА та конкретного гіпоглікемічного засобу (дапагліфлозину), асоційованого зі значною вірогідністю відповіді на встановлення ЕКС, тоді як прийом антиаритмічних засобів, навпаки, зменшує її.

Розроблено рівняння регресії згідно коефіцієнтів, наданих у табл. 4:

$$P = \left[\exp \right]^{((2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнижФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}]) / (1 + \left[\exp \right]^{((2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнижФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}]))}}, \text{ де}$$

- ПКС – постінфарктний кардіосклероз;
- ББ – β -блокатори;
- АКГ – антикоагулянти.

Розроблені математичні моделі характеризуються достатньо високим показником чутливості, але мають середні значення специфічності, що актуалізує можливість їх застосування у клінічній практиці та для проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного комплексного клініко-теоретичного дослідження щодо визначення можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора вирішено актуальне наукове завдання медицини: проведено визначення та клінічне обґрунтування особливостей і прогностичних можливостей впливу цукрового діабету 2-го типу на перебіг і лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю після імплантації постійного електрокардіостимулятора, що враховує усі можливі міжнародні та вітчизняні рекомендації та наукові й практичні напрацювання.

1. При проведенні аналізу світового та вітчизняного досвіду за

результатами досліджень, висвітлених у сучасній світовій та вітчизняній літературі встановлено високу актуальність та медико-соціальну і клінічну світову значимість проблематики лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю та діабетом 2-го типу.

2. Встановлені клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі цукрового діабету. Констатовано, що обтяження хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом вірогідно провокує порушення серцевого ритму на тлі уповільненого скорочення міокарду (частота серцевих скорочень $45,7 \pm 10,9$ і $48,1 \pm 9,4$ уд/хв.; $p = 0,026$ і тривалість комплексу QT $421,8 \pm 107,4$ та $384,4 \pm 114,1$ мсек; $p = 0,029$ відповідно основна та контрольна група), зміну електричної осі серця (кут α в горизонтальній площині відповідно $47,00 [-137,00-181,00]$ і $25,00 [-137,00-130,00]$; $p = 0,044$. Визначено переважання серцевої недостатності II функціонального класу (відповідно $32,40\%$ та $26,70\%$), ішемічної хвороби серця ($85,30\%$ і $62,40\%$ відповідно) та її кардіосклеротичних проявів (відповідно $22,50\%$ і $6,90\%$; $p < 0,05$) і частоти постінфарктного кардіосклерозу (відповідно $16,70\%$ та $14,90\%$; $\chi^2 = 0,126$, $p = 0,723$) при обтяженні хронічної серцевої недостатності цукровим діабетом.

3. Вірогідно зафіксовано наявність незалежних предикторів виникнення цукрового діабету 2-го типу при хронічній серцевій недостатності: зростання індексу маси тіла (відношення шансів = $0,931$ [95,0 % довірчі інтервали $0,879$; $0,987$]; $p = 0,016$), повної атріовентрикулярної блокади (відношення шансів = $0,272$ [95,0 % довірчі інтервали $0,114$; $0,647$]), артеріальної гіпертензії 2-ї стадії (відношення шансів = $0,320$ [95,0 % довірчі інтервали $0,123$; $0,833$]; $p = 0,020$), типу перебігу серцевої недостатності СНпроміжФВ (відношення шансів = $0,359$ [95,0 % довірчі інтервали $0,132$; $0,977$]) та високого систолічного артеріального тиску (відношення шансів = $0,968$ [95,0 % довірчі інтервали $0,952$; $0,985$]). Визначені вірогідні незалежні предиктори розвитку ішемічної хвороби серця без супутнього цукрового діабету: зростання маси міокарда (відношення шансів = $1,006$ [95,0 % довірчі інтервали $1,000$; $1,012$]; $p = 0,040$) та збільшення кінцевого систолічного (відношення шансів = $1,079$ [95,0 % довірчі інтервали $1,021$; $1,140$]; $p = 0,007$) і діастолічного (відношення шансів = $0,944$ [95,0 % довірчі інтервали $0,914$; $0,976$]; $p = 0,001$) об'ємів.

4. Вірогідно констатовано клінічну ефективність імплантації постійного електрокардіостимулятора хворим із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу і моноперебігом хронічної серцевої недостатності. Проспективно зафіксоване вірогідне покращення результатів фракції викиду лівого шлуночка хворих у відповідь на імплантацію постійного електрокардіостимулятора порівняно із доімплантаційним рівнем при супутньому цукровому діабеті (відповідно $54,12 \pm 14,88\%$ та $49,24 \pm 9,39\%$; $p < 0,001$ – при нормальній масі тіла й $56,58 \pm 8,96\%$ і $49,17 \pm 8,86\%$; $p < 0,001$ – при ожирінні) та при моноперебігу хронічної серцевої недостатності ($48,79 \pm 6,56\%$ і $56,94 \pm 7,83\%$; $p < 0,001$ – нормальна маса тіла й $50,75 \pm 5,72\%$ та $58,83 \pm 7,14\%$; $p < 0,001$ – надмірна). Визначені прогностичні предиктори можливостей відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу

(тип серцевої недостатності СНпроміжФВ – збільшення ризиків відсутності відповіді у 7 разів: відношення шансів = 7,308 [95,0 % довірчі інтервали 0,861; 65,052]; $p = 0,068$) і з моноперебігом хронічної серцевої недостатності (тип серцевої недостатності СНзбережФВ – збільшення вірогідності відповіді на 90,0 %: відношення шансів = 0,094 [95,0 % довірчі інтервали 0,023; 0,378]; $p < 0,001$).

5. Проведеним кореляційним аналізом доведено негативний вплив на серцеву гемодинаміку високого ступеня атріовентрикулярної блокади (достовірний прямий зв'язок середньої сили між високим ступенем атріовентрикулярної блокади та збільшенням градації функціонального класу стабільної стенокардії – $Rho = 0,397$; $p < 0,001$) та збільшення індексу маси тіла (достовірний прямий зв'язок середньої сили між індексом маси тіла та збільшенням градації функціонального класу стабільної стенокардії – $Rho = 0,331$; $p = 0,001$ й частоти постінфарктного кардіосклерозу – $Rho = 0,292$; $p = 0,003$). Визначено вірогідний кореляційний вплив збільшення індексу маси тіла на рівні фракції викиду лівого шлуночка як до електрокардіостимуляції ($Rho = 0,273$; $p = 0,006$) так і після ($Rho = 0,272$; $p = 0,006$). Констатовано достовірний вплив електрокардіостимуляції на збільшення показників кінцевого систолічного ($Rho = 0,396$; $p = 0,002$) та діастолічного ($Rho = 0,990$; $p < 0,001$) об'ємів й рівнів фракції викиду лівого шлуночка ($Rho = 0,903$; $p < 0,001$). Зафіксовано вірогідні можливості впливу індексу маси тіла, відсоткового показника фракції викиду лівого шлуночка та застосування гіпоглікемічної терапії на ефективність відповіді імпланту електрокардіостимулятора (зменшення відповіді імпланту при збільшенні маси тіла – $Rho = -0,381$; $p < 0,001$; збільшенні фракції викиду – $Rho = -0,352$; $p < 0,001$ та застосуванні гіпоглікемічної терапії – $Rho = -0,247$; $p = 0,012$), що вірогідно підтверджувалося асоціаціями відсутності відповіді на стимуляцію зі зростанням рівню глікемії натщесерце (відношення шансів = 1,048 [95,0 % довірчі інтервали 0,530–1,566]; $p < 0,001$).

7. На основі кореляційно-регресійного аналізу проведено визначення предикторів розвитку відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора, проведено їх прогностичну оцінку із розробкою критеріального математичного комплексу прогнозування у хворих із хронічної серцевої недостатністю на тлі цукрового діабету. Констатовано, що в якості вірогідних предикторів постають: постінфарктний кардіосклероз, варіабельність фракції викиду лівого шлуночка, призначення β -блокаторів та антикоагулянтів перед імплантацією електрокардіостимулятора. З'ясовано, що наявність постінфарктного кардіосклерозу достовірно асоціювалася з відсутністю відповіді на імплантацію (відношення шансів = 7,560 [95,0 % довірчі інтервали 2,558; 22,338]; $p < 0,001$); СНпроміжФВ достовірно не впливала на шанс відповісти на імплантацію порівняно зі СНзнижФВ (відношення шансів = 1,646 [95,0 % довірчі інтервали 0,526; 5,145]; $p = 0,392$); а шанси пацієнтів зі СНзбережФВ відповісти на імплантацію електрокардіостимулятора перевищували аналогічний показник хворих на СНзнижФВ на 65,0 % (відношення шансів = 0,035 [95,0 % довірчі інтервали 0,007; 0,191]; $p < 0,001$). Вірогідно визначено, що наявність β -блокаторів у складі комплексної медикаментозній терапії до оперативного втручання

достовірно ($p = 0,004$) асоціювалося зі зростанням шансів відповісти на імплантацію на 75,0 % (відношення шансів = 0,256 [95,0 % довірчі інтервали 0,101; 0,650], а призначення антикоагулянтної терапії перед імплантацією дозволяла збільшити шанси відповісти на оперативне втручання майже на 95,0 % (відношення шансів = 0,046 [95,0 % ДІ 0,012; 0,185]; $p < 0,001$). В результаті вираховано рівняння регресії згідно визначених коефіцієнтів із визначенням чутливості (96,18 %) та специфічності (47,83 %) розробленої формули:

$$P = \frac{\exp(2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнизжФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}])}{1 + \exp(2,024 + 2,023 \times [\text{ПКС}] + 0,0 \times [\text{СНзнизжФВ}] + 0,498 \times [\text{СНпроміжФВ}] - 3,346 \times [\text{СНзбережФВ}] - 1,362 \times [\text{ББ}] - 3,059 \times [\text{АКГ}])}$$

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. Кожин М. И., Борзова Е. Ю., **Вороненко Е. С.**, Борзова-Коссе С. И. Роль эндоваскулярных нарушений в развитии и течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 2, т. 3 (95). С. 21–24. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).
2. **Voronenko O. S.**, Brynza M. S., Volkov D. E., Lopin D. O., Martynenko O. V., Yabluchansky M. I. Heart electrical axis α angle values distribution in patients, undergoing permanent pacemaker implantation. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. 2016. № 31. С. 32–36. (Здобувачем проведено формування груп пацієнтів, клінічні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).
3. **Вороненко О.** Особливості медикаментозної фармакотерапії у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність після імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. № 3 (88). С. 18–24.
4. **Вороненко О.**, Бринза М., Коломицева І. Сучасні можливості фармакотерапії у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю. *Експерим. і клін. медицина*. 2020. Вип. 3 (88). С. 16–25. (Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).
5. **Вороненко О.**, Бринза М. Клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу, які потребують імплантації постійного електрокардіостимулятора. *Міжнарод. мед. журн.* 2021. Вип. 1 (105). С. 18–22. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів на ЦД, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science

6. Бринза М., **Вороненко О.** Сучасні уявлення про порушення серцевого ритму у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу, яким здійснили імплантацію постійного електрокардіостимулятора. *Запорозж. мед. журн.* 2020. № 5 (122).

С. 709–713. (Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Вороненко О.**, Бринза М., Махаринська О. Розподілення значень кута α електричної осі серця у пацієнтів з постійною електрокардіостимуляцією. *Kharkiv international annual scientific meeting*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених та лікарів, Харків, 30–31 трав. 2019 р. С. 52. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).
8. **Вороненко О. С.** Вплив постійної електрокардіостимуляції на гемодинамічні показники у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали XVII міжнар. наук. конф. студ., молодих вчених та фахівців, що присвяч. 215-річчю заснування мед. факультету Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна, 26–27 берез. 2020 р. С. 79–80.
9. **Voronenko O.**, Brynza M., Kolomytseva I. Peculiarities of systolic and diastolic functions of the left ventricular taking into account medical support in patients with type 2 diabetes mellitus after implantation of a pacemaker. *International Scientific Interdisciplinary Conference*: матеріали міжнар. конф., 9 жовт. 2020 р., Харків. нац. мед. ун-т. С. 93–94. (Здобувачем проведено підбір пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).
10. **Вороненко О. С.** Особливості систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів на цукровий діабет 2-го типу після імплантації електрокардіостимулятора. *Матеріали XXI нац. конгресу кардіологів України, 2020, І-т кардіології імені М. Д. Стражеска*. С. 79–80.

АНОТАЦІЯ

Вороненко О.С. Прогностичний вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг та лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів після імплантації постійного електрокардіостимулятора. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю — 14.01.02. — внутрішні хвороби. — Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерство освіти і науки України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі наведено клініко-патогенетичне обґрунтування прогностичного впливу цукрового діабету 2 типу на перебіг хронічної серцевої недостатності та лікувальну тактику пацієнтів з імплантацією електрокардіостимулятора.

Результати свідчать, що в прогресуванні даної коморбідної патології, визначається суттєве ремоделювання морфофункціонального стану серцевого м'язу. Цукровий діабет 2 типу призводив до значного збільшення об'ємів та розмірів лівого шлуночка. Функціональні параметри лівого шлуночка корелювали з показниками метаболізму глюкози, що підтвердило вплив глюкоземії на скоротний міокард шлуночків.

Було визначено незалежні предиктори відповіді на імплантацію ЕКС у

обстежених пацієнтів: тип АВ-блокади, ІХС та стадія АГ, фронтальний та горизонтальний кути α та якісна характеристика ФВ ЛШ. Відповідь на імплантацію ЕКС в осіб із супутнім ЦД 2-го типу залежить від збереженості фракції викиду, лікування β -адреноблокаторами та гіпоглікемічними препаратами (дапагліфлозином).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, постійна електрокардіостимуляція, індекс маси тіла, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

ABSTRACT

Olena S. Voronenko. Prognostic influence of type 2 diabetes mellitus on the course and treatment of chronic heart failure in patients after implantation of a pacemaker. — Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.02 — internal diseases (Medical sciences) — V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

In the dissertation the clinical and pathogenetic substantiation of prognostic influence of type 2 diabetes mellitus on the course of chronic heart failure, pathogenetic features and treatment tactics in patients with implantation of a permanent pacemaker are given.

The obtained results show that in of progression of comorbid pathology, a significant involvement of remodeling of the morphofunctional state of the heart muscle is determined. Type 2 diabetes had a significant effect on the increase in left ventricular volume and size in the examined patients. It was determined that the functional parameters of the left ventricle correlate with glucose metabolism indices, which determines the effect of glucose on the contractile myocardium of the ventricles.

It was observed that in dynamics of treatment process, significant improvement of morphofunctional indices of heart was achieved. Significant difference was found between left ventricle ejection fraction, end-systolic and end-diastolic sizes, and end-diastolic volume. However better results were achieved in patients with chronic heart failure only, while patients with concomitant course of chronic heart failure and diabetes mellitus had lesser increase of ejection fraction and moderate improvement in sizes and volumes of heart chambers.

A number of independent predictors of the response to pacemaker implantation in the examined patients were determined: type of AV-blockade, coronary artery disease and stage of hypertension, frontal and horizontal angles α , quantitative and qualitative characteristics of left ventricle ejection fraction and end-diastolic volume of left ventricle. Moreover, postinfarction atherosclerosis was found to be significant independent predictor of lack of response to pacemaker implantation. All analyses showed significant influence of this pathological state even with adjustment for cofactors. Noteworthy, that performed analysis revealed that females had almost 2-times higher odds not to respond for pacemaker implantation ($p=0.071$), however

further analysis with adjustment for atrioventricular blockage and coronary artery disease types led to increase of respective odds up to 3 times ($p=0,011$). Those factors should be taken into account while assessing success rates of pacemaker implantation.

The probability of a response to the implantation of pacemaker in patients with concomitant type 2 diabetes depends on the degree of preservation of the left ventricular ejection fraction, the presence in the therapeutic regimen of β -blockers and hypoglycemic drugs (dapagliflozin).

In addition, it was also found that an increase in fasting blood glucose levels is likely to be associated with an efficiency reduced response to a pacemaker implant in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. It was determined that an increase in the level by 1 mmol / l of glucose in the serum significantly causes a 2-fold decrease in the effectiveness of pacemaker implantation.

In addition, research has shown that drug therapy before and after pacemaker implantation significantly affects the effectiveness of pacemaker implantation. Therapy is likely to increase the effectiveness of pacemaker implantation with continuous intake of β -blockers, anticoagulants, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and dapagliflozin. It is proved that taking antiarrhythmic drugs, on the contrary, significantly reduces the effectiveness of the response to the implantation of an electrical stimulator. An effective response to pacemaker implantation can significantly improve patients' well-being, increase left ventricular end-diastolic volume, and reduce the need for diuretics, antiarrhythmics, and significantly reduce daily doses of diuretics.

Developed formula of prognosis of response to pacemaker implantation has high sensitivity and moderate specificity, however it is possible to use it as additional diagnostic tool in patients with chronic heart failure and concomitant diabetes mellitus.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, constant pacing, body mass index, inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ – атріовентрикулярна.

АГ – артеріальна гіпертензія.

БРА– блокатори рецепторів ангіотензину-II.

ВШ – відношення шансів.

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

ДІ – довірчі інтервали.

ЕКГ – електрокардіографія.

ЕКС – електрокардіостимулятор.

ЕхоКГ – ехокардіографія.

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

ІМТ – індекс маси тіла.

ІХС – ішемічна хвороба серця.

КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка.

КДР – кінцево-діастолічний розмір.

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка.

КСР – кінцево-систолічний розмір.

ЛШ – лівий шлуночок.

САТ – систолічний артеріальний тиск.

СН – серцева недостатність.

СНзнижФВ, СНпроміжФВ, СНзбережФВ – серцева недостатність зі збереженою/проміжною/зниженою фракцією викиду.

ФВ – фракція викиду.

ФК – функціональний клас.

ХСН – хронічна серцева недостатність.

ЦД – цукровий діабет.

НbA1c – глікозильований гемоглобін.

Підписано до друку «09 квітня» 2021 р. Формат 60×84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.

Надруковано ФОП Бровін О.В., 61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к. 19

Свідоцтво про державну реєстрацію серія ДК 3587 від 23.09.2009 р.